

마늘의 약물대사효소 CYP3A4 저해 활성

차배천* · 이은희

상지대학교 바이오산업공학과

Inhibiting Activity of Garlic on a Drug Metabolizing Enzyme CYP3A4

Bae Cheon Cha* and Eun Hee Lee

Department of Bio-Industry and Technology, Sangji University, Wonju 220-702, Korea

Abstract – Garlic (*Allium sativum* Linn) is widely used as a common condiment for a variety of foods and beverages. It has been well known that fresh garlic and garlic supplement of commercial preparations have various therapeutic properties including antimicrobial activity, antiplatelet aggregation, antihypertension, and cholesterol-lowering effects, which contribute to its increasing uses for an alternative medicine. Allicin (diallyl thiosulfinate), the major bioactive components of garlic, is formed by alliinase cleavage of the naturally occurring alliin upon crushing or mincing of garlic, and is the progenitor of a number of other products, such as diallyl disulfide. CYP3A4, heme-containing monooxygenase, is a key enzyme responsible for drug metabolism. Therefore, in the present study, we isolated and examined the compounds with CYP3A4-inhibiting activities from garlic. Among EtOAc extracts of garlic, we found that *N*-p-coumaroyltyramine and *N*-feruloyltyramine showed remarkable CYP3A4-inhibiting activities, compared to diallyl disulfide. Structures of the isolated active compounds were established by chemical and spectroscopic means.

Key words – Cytochrome P450(CYP)3A4, inhibiting activity, garlic, *Allium sativum* Linn, *N*-p-coumaroyltyramine, *N*-feruloyltyramine, diallyl disulfide

마늘 (*Allium sativum* Linn)은 중앙아시아와 지중해 연안이 원산지이나 최근에는 동남아를 비롯하여 세계 전 지역에서 재배되고 있는 백합과(Liliaceae)에 속하는 다년생 초본 식물로, 그 맛과 향이 독특하여 세계적으로 널리 애용되고 있는 기호성이 좋은 향신료 중의 하나이다.¹⁾ 마늘은 향신료로서 뿐만 아니라 약리적 효능도 인정되어 항균작용, 항혈액응고 작용, 항고혈압 작용 및 콜레스테롤 저하 효과 등이 알려져 마늘 그 자체로서 뿐만 아니라 다양한 가공 처리에 의한 대체 의약품으로도 이용되고 있다.²⁾ 마늘의 독특한 향미성분은 allicin으로서 이는 마늘 조직이 파괴될 때 마늘 중의 alliin이 alliinase에 의해서 분해 되어 pyruvic acid와 함께 생성되는 주성분 중의 하나이다. Allicin은 다시 diallyl disulfide로 분해 되며 이들이 pyruvic acid와 서로 작용하여 저급 황화물 및 carbonyl 화합물을 생성하는 것으로 알려져 있다.^{3,4)}

의약품, 발암성 물질, 농약, 살충제, 천연물 및 식품 첨가

물과 같은 다양한 외인성 이물질들은 주로 간 microsome에 존재하는 약물대사효소에 의하여 대사 되거나, 반면에 이들은 약물대사효소를 억제 또는 유도함으로써 다른 약물이나 이물질들의 대사에도 영향을 미쳐 약효나 독성 변화도 초래할 수도 있다.⁵⁻⁷⁾ 환원상태에서 일산화탄소와 결합하여 450 nm에서 최고의 흡광도를 나타내므로 색소의 의미로 P450으로 명명되어진 cytochrome P450은 약물대사의 산화에 관여하는 중요 효소로서 heme을 가진 hemoprotein인 monooxygenase로서 약물대사 반응의 약 80%에 관여하는 것으로 알려져 있다.^{8,9)} 이들 cytochrome P450에는 많은 종류가 있으나 약물대사의 대부분은 CYP1, CYP2 및 CYP3의 3종의 족이 주로 담당하며,^{10,11)} 그 중 CYP3의 30%를 차지하는 CYP3A4가 대부분의 약물대사에 관여하는 효소로 알려져 있다.¹²⁾ CYP3A4와 같은 약물대사 효소는 외부로부터 투여되는 약물에 따라 약물대사 속도가 달라지는 경우가 있다. 예를 들면 proadifen, ketoconazole과 같은 물질은 간장 microsome에 의한 산화대사를 억제하여 약물대사 효소를 저해하는 효소 저해 약물이고,^{13,14)} benzopyrene, phenobarbital 및 스테로이드 호르몬은 약물대사 효소의 기

*교신저자(E-mail) : bccha@sangji.ac.kr
(FAX) : 033-730-0503

능을 증가시키는 효소 촉진 물질이다.^{15,16)} 이들 효소 저해와 촉진 물질들은 약물의 대사 속도에 영향을 미쳐 생체내 다양한 약리적 변화를 발생시킬 수 있으므로 약물 투여 시 이들의 특성을 이용하면 약물 치료 효과를 향상시키는데 적절히 응용할 수 있기 때문에 천연물질로부터 CYP3A4 저해 활성을 나타내는 물질의 탐색 연구가 활발히 이루어지고 있다.¹⁷⁻²⁰⁾

본 연구에서는 향신료로부터 CYP3A4 저해 활성 물질 탐색 연구의 일환으로 예로부터 많은 나라들에서 빈번하게 이용되어지고 있는 향신료의 하나인 마늘에 대하여 CYP3A4 저해 활성을 검색하였다. 그 결과 본 연구에서는 마늘 성분들이 CYP3A4 효소 저해 활성에 미치는 영향이 있음을 확인하였으며, 또한 극성별 분획 및 정제에 의해 순차적으로 얻어지는 분획물들의 CYP3A4 저해 활성 실험을 통하여 마늘의 CYP3A4 효소 저해 활성 주성분을 단리하였고, 그 구조를 화학적 합성 및 NMR 등의 기기분석을 통하여 결정하였으므로 이를 보고하고자 한다.

실험 방법

실험 재료 - 본 실험에 사용한 마늘은 강원도 원주시에 서 시판되고 있는 국산품을 구입하여 음건하고 세절하여 실험 재료로 사용하였으며, 표본은 상지대학교 바이오산업공학과 응용천연물표본실에 보관중이다.

실험기기 및 시약 - HPLC로는 Varian POLARIS 200을 사용하였으며, 용점은 Mettler FP 5를 사용하여 측정하였으며 측정치는 따로 보정하지 않았다. FT-NMR은 Varian Mercury 300 MHz를 이용하여 TMS를 내부 표준물질로 사용하여 측정하였으며 chemical shift는 δ unit로 나타내었다. FT-IR은 Nicolet Impact 420을 사용하여 KBr법으로 측정하였고, UV는 Milton Roy Genesis 5 spectrophotometer를 사용하여 측정하였다. 성분 분리를 위한 순상 column chromatography용 silica gel은 Kiesel gel 60(particle size 70-230 mesh, ASTM, Merck)을 사용하였고, 성분 확인용 TLC plate는 Kiesel gel 60F₂₅₄ (ART.5715, Merck)를 사용하였다. 추출 및 분획용 용매는 모두 특급 시약을 사용하였다. 효소 반응을 위한 CYP3A4는 Gentest Corporation사 제품을, 그 외 glucose-6-phosphate, glucose-6-phosphate dehydrogenase 및 NADP⁺는 Wako사 제품을 사용하였다. 기질로 사용된 nifedipine과 내부표준물질 phenol은 Aldrich사 제품을 사용하였고, MeOH 등의 분석시약은 모두 HPLC용 시약을 사용하여 측정하였다. 기타 용매는 1급 시약을 사용하여 실험하였다.

추출 및 분리 - 음건한 마늘 857 g에 MeOH 1 l를 가하여 수욕 상에서 5시간씩 3회 환류 추출하여 여과 후 농축하여 마늘 MeOH 추출물 (65.66 g)을 얻었다. 얻어진 MeOH 추출물을 증류수에 현탁시켜 *n*-hexane, EtOAc 및 *n*-BuOH

순으로 분획 후 농축하여 각 분획물 *n*-hexane (0.77 g), EtOAc (1.25 g), *n*-BuOH (2.09 g) 및 H₂O (37 g)를 각각 얻었다. 분획물 중 가장 강한 CYP3A4 저해활성 나타낸 EtOAc 분획물을 *n*-hexane으로부터 EtOAc로 단계적으로 극성을 높인 전개용매를 이용하여 silica gel column chromatography를 실시하여 5개의 1차 소분획물인 fraction 1 (46.6 mg), fraction 2 (20.6 mg), fraction 3 (12.4 mg), fraction 4 (9.9 mg) 및 fraction 5 (166.4 mg)로 나누었다. 우수한 CYP3A4 저해 활성을 나타낸 fraction 5로부터 활성 주성분을 규명하기 위해 계속하여 *n*-hexane:EtOAc=3:1에서 1:1의 전개용매를 사용하여 silica gel column chromatography로 정제하여 3개의 2차 소분획물 fraction 5-1 (45.9 mg), fraction 5-2 (26.2 mg) 및 fraction 5-3 (37.5 mg)으로 분리하였고, 가장 활성이 우수한 fraction 5-2를 재차 silica gel column chromatography를 실시하여 화합물 1과 2를 분리하였다.

화합물 1 - A light yellow powder (EtOH) : mp 255~258°C; IR, ν_{\max}^{KBr} 3350 (OH) and 1652 (CONH) cm^{-1} ; UV, λ_{\max} (MeOH) 220, 294, 320 nm; ¹H-NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ : 2.74 (2H, t, *J*=7.2 Hz, H-2'), 3.47 (2H, t, *J*=7.2 Hz, H-1'), 6.47 (1H, d, *J*=15.9 Hz, H-2), 6.76 (2H, d, *J*=8.4 Hz, H-5', H-7'), 6.86 (2H, d, *J*=8.7 Hz, H-6, H-8), 7.06 (2H, d, *J*=8.4 Hz, H-4', H-8'), 7.42 (2H, d, *J*=8.7 Hz, H-5, H-9), 7.46 (1H, d, *J*=15.9 Hz, H-3); ¹³C-NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ : 35.1 (C-2'), 41.3 (C-1'), 115.4 (C-4' and 8'), 115.9 (C-5 and 9), 119.0 (C-3), 127.1 (C-3'), 129.5 (C-5' and 7'), 129.9 (C-6 and 8), 130.5 (C-4), 139.5 (C-2), 156.1 (C-6'), 159.1 (C-7), 165.9 (C-1).

화합물 2 - A light yellow powder (EtOH) : mp 98~102°C; IR, ν_{\max}^{KBr} 3525 (OH) and 1662 (CONH) cm^{-1} ; UV, λ_{\max} (MeOH) 222, 293, 319 nm; ¹H-NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ : 2.74 (2H, t, *J*=7.4 Hz, H-2'), 3.48 (2H, t, *J*=7.4 Hz, H-1'), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 6.50 (1H, d, *J*=15.6 Hz, H-2), 6.76 (2H, d, *J*=8.7 Hz, H-5', H-7'), 6.83 (1H, d, *J*=8.1 Hz, H-6), 7.05 (2H, d, *J*=8.7 Hz, H-4', H-8'), 7.06 (1H, d, *J*=8.1 Hz, H-5), 7.15 (1H, s, H-9), 7.44 (1H, d, *J*=15.6 Hz, H-3); ¹³C-NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ : 35.1 (C-2'), 41.3 (C-1'), 55.5 (OCH₃), 110.6 (C-5), 115.4 (C-9), 115.5 (C-4' and 8'), 119.3 (C-6), 121.9 (C-3), 127.6 (C-3'), 129.9 (C-5' and 7'), 130.4 (C-4), 139.9 (C-2), 148.0 (C-7), 148.5 (C-8), 156.1 (C-6'), 166.0 (C-1).

화합물 1, 2의 합성 - 마늘로부터 분리한 화합물 1과 2의 입체구조를 확인하기 위하여 산화합물과 아민계열 화합물로부터 화합물 1과 2를 다음과 같이 합성하였다. 즉, 산화합물 (1 M)을 DMF (*N,N*-Dimethylformamide) 3 ml에 녹인 후 DCC (1,3-Dicyclohexylcarbodiimide, 2 M)와 DMAP (Dimethylaminopyridine, 0.1 M)를 가한 다음 30분간 교반시

킨 후, 이민계열 화합물(1 M)을 가하여 다시 12시간 동안 교반 시켰다. 반응물을 H₂O에 부유한 후 EtOAc로 추출하고 EtOAc 층을 5% HCl, 포화 NaHCO₃ 및 포화 NaCl로 후처리 한 후 얻어지는 EtOAc 층을 MgSO₄로 탈수 한 후 여과, 농축하여 반응 생성물을 얻었다. 이를 *n*-hexane으로부터 acetone으로 용매계의 극성을 높여가며 silica gel column chromatography를 실시하여 화합물 1과 2를 얻었다.

CYP3A4 저해반응 - CYP3A4 저해 활성은 nifedipine을 기질로 하는 산화 반응을 기조로 하여 다음과 같이 실시하였다. 5 ml의 반응용 용기에 시료, 50 μM nifedipine, 0.5 mM NADP⁺, 0.5 mM MgCl₂, 5 mM glucose-6-phosphate 및 4.3 μg/ml glucose-6-phosphate dehydrogenase를 100 mM 인산 완충용액 (pH 7.4)에 녹인 후 37°C에서 5분간 preincubation을 하였다. 동시에 CYP3A4 효소도 37°C에서 5분간 preincubation을 하였다. CYP3A4 40 pmole을 반응용기에 가한 후 37°C에서 1시간 incubation을 하여 반응 후 MeOH 100 ml를 가하여 반응을 정지시킨 후, ether 1 ml로 추출하고, ether를 휘산시켜 잔유물을 얻었다. 이 잔유물을 125 μl MeOH에 녹인 후 20 μl를 HPLC에 주입하여 분석하였다. 한편, 이 효소저해 반응의 측정 최종 조건 확립을 위한 효소 반응 시간 및 효소 농도 등의 조건 검토 및 확인은 앞선 향신료의 약물대사효소 CYP3A4 저해효과에 대한 논문²¹⁾에서 상세히 제시하였다. HPLC는 역상 HPLC용 column (TSK-gel ODS)을 사용하였고, 이동상은 MeOH:H₂O=6:4를 사용하였다. 용매 이동 속도는 1 ml/min으로 하였고, 검출은 UV 254 nm에서 실시하였다. 또한 내부 표준물질은 nifedipine과 nifedipine 대사물이 겹치지 않는 phenol을 사용하였다.

마늘 분획물과 화합물의 저해활성 측정 - 마늘 추출물 및 분획물 5 mg을 DMSO 1 ml에 녹인 후 최종 농도가 0~25 μg/ml가 되도록 그리고 화합물은 0~25 μM 농도가 되도록 7개의 농도로 만들어 CYP3A4 저해반응 및 HPLC 분석법에 따라 저해효과를 실시한 후 각 분획물 및 화합물의 IC₅₀치를 산출하였다. IC₅₀치는 Excel에서 분산형 차트를 구하고, 다항식 함수를 이용하여 수치를 계산하였다.

결과 및 고찰

마늘의 MeOH 추출물과 이를 *n*-hexane, EtOAc, *n*-BuOH 및 H₂O의 순으로 용매별 분획하여 얻어진 각각의 분획물에 대하여 CYP3A4 저해 반응을 검토한 결과, Table I에 나타난 것과 같이 EtOAc 분획물이 IC₅₀ 11.0 μg/ml로서 가장 강력한 CYP3A4 효소 저해효과를 나타내었다. 효소저해반응 결과 기질과 대사물의 변화를 나타내는 효소반응 HPLC 분석 차트는 Fig. 1에 제시하였다. 계속하여 EtOAc 분획물을 column을 이용하여 소분획하여 얻어진 5종의 분획물에 대해서도 CYP3A4 저해활성 실험 결과 Table II에 나타난 것

Table I. CYP3A4 inhibitory effect of solvent fractions obtained from garlic

Sample	IC ₅₀ (μg/ml)
MeOH ext.	>25
<i>n</i> -Hexane ext.	23.4
EtOAc ext.	11.0
<i>n</i> -BuOH ext.	>25
H ₂ O ext.	>25

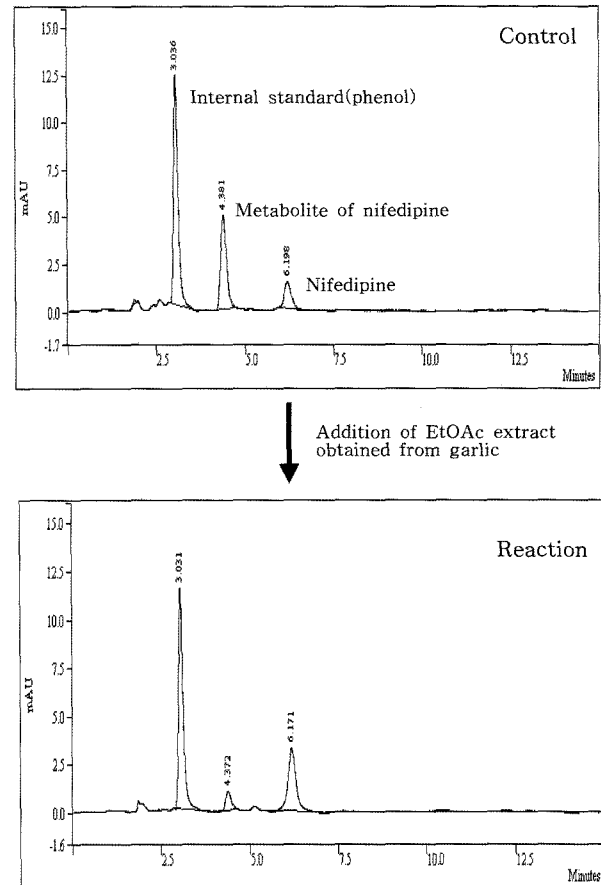
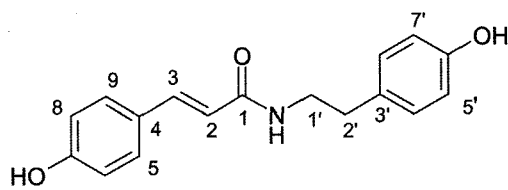


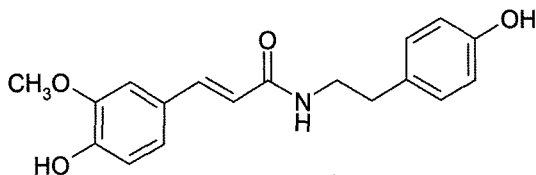
Fig. 1. HPLC chart of CYP3A4 inhibiting reaction by addition of EtOAc extract obtained from garlic.

Table II. CYP3A4 inhibitory effect of fractions prepared from EtOAc extract of garlic

Sample	IC ₅₀ (μg/ml)
Fraction 1	22.7
Fraction 2	>25
Fraction 3	>25
Fraction 4	>25
Fraction 5	10.8
Fraction 5-1	17.3
Fraction 5-2	10.3
Fraction 5-3	17.5



N-p-Coumaroyltyramine (compound 1)



N-Feruloyltyramine (compound 2)

Fig. 2. Structures of compounds 1 and 2 isolated from garlic.

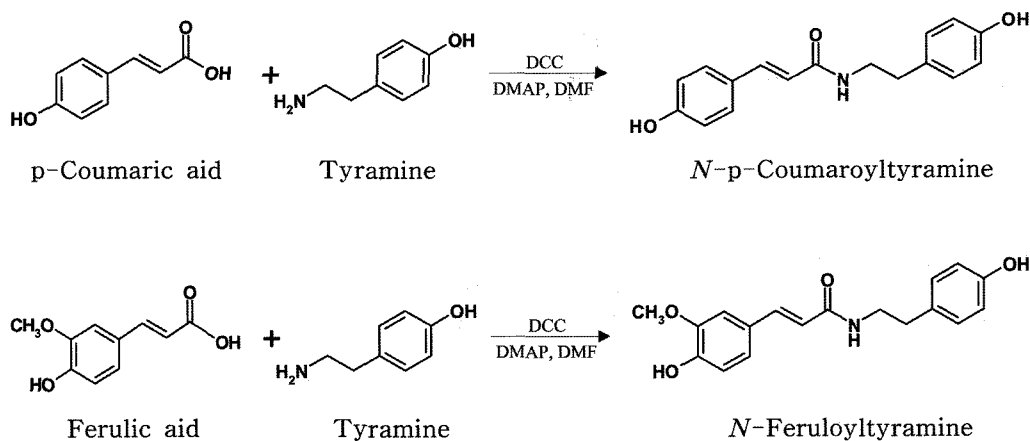
과 같이 fraction 5에서 우수한 효과를 나타내었다.

우수한 효과를 나타낸 fraction 5 분획물을 활성 성분의 규명을 위해 계속하여 silica gel column chromatography로 정제하여 3개의 2차 소분획물 fraction 5-1, 5-2 및 5-3으로 분리하였고, Table II에서와 같이 가장 활성이 우수한 fraction 5-2를 재차 silica gel column chromatography를 실시하여 화합물 1과 2를 얻었다(Fig. 2).

화합물 1은 미황색 분말로 FeCl₃ 용액에서 녹색을 나타냄에 의해 phenolic 물질로 추정되었고, mp는 255~258°이고 UV spectrum에서 220, 294 및 320 nm에서 벤젠 유래의 흡광도를 보이고, IR spectrum에서 3350 cm⁻¹에서 OH기를 1652 cm⁻¹에서 아마이드카르보닐 관능기 유래의 피크를 보

임에 따라 산과 아민이 아마이드 결합한 화합물로 추정되었다. 한편 ¹H-NMR spectrum에서 δ 6.76과 δ 6.86에서 H-5'/H-7' 및 H-6'/H-8'의 방향족 수소가 관측되고 δ 7.06과 δ 7.42에서도 H-4'/H-8' 및 H-5'/H-9 유래의 방향족 수소가 관측됨에 따라 각각 4개의 방향족 수소를 가진 화합물이 결합되어 있음을 추정할 수 있었다. 그리고 δ 6.47에서 저자장 이동한 H-2 유래의 olefine 수소가 δ 7.46의 H-3의 olefine과 J치가 15.9 Hz로 결합하고 있음이 판명되어 산으로 추정되는 coumaric acid의 이중결합은 *trans*형의 입체 구조를 가지는 것으로 추정할 수 있었다. 이의 입체 구조를 확인하기 위하여 Fig. 3에 나타낸 것과 같이 p-coumaric acid와 tyramine을 아마이드화 시약인 DCC를 이용하여 합성하여 얻어진 *N*-p-coumaroyl tyramine의 ¹H-NMR과 비교한 결과 화합물 1은 *trans*형의 입체구조를 가지는 *N*-p-coumaroyltyramine임을 명확히 알 수 있었다. 이상의 기기 분석치를 표준품 및 문헌치²²⁻²⁷⁾의 spectral data와 비교 분석한 결과 *N*-p-coumaroyltyramine과 일치하였으며, 또한 p-coumaric acid와 tyramine으로부터 합성된 화합물과도 TLC, ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR에서 동일하였으므로 화합물 1을 *N*-p-coumaroyltyramine으로 동정하였다.

화합물 2는 미황색 분말로 FeCl₃ 용액에서 녹색을 나타냄에 의해 phenolic 물질로 추정되었고, mp는 98~102°이고 UV spectrum에서 222, 293 및 319 nm에서 벤젠 유래의 흡광도를 보이고, IR spectrum에서 3525 cm⁻¹에서 OH기를 1662 cm⁻¹에서 아마이드카르보닐 관능기 유래의 피크를 보임에 따라 화합물 1과 유사한 아마이드 화합물로 추정할 수 있었다. ¹H-NMR spectrum에서 δ 3.88에서 OCH₃ 유래의 CH₃피크가 관측되었고, δ 6.76과 δ 7.05에서는 tyramine 유래의 방향족 수소 4개의 피크는 관측이 되나 화합물 1에서



DCC : 1,3-Dicyclohexylcarbodiimide, DMAP : Dimethylaminopyridine

DMF : *N,N*-Dimethylformamide

Fig. 3. Syntheses of *N*-p-coumaroyltyramine and *N*-feruloyltyramine for determination of stereo-chemical structure.

보였던 p-coumaric acid 유래의 방향족 수소는 관측되지 않고 δ 6.83에서 H-6의 피크가, δ 7.06에서 H-5유래의 피크가 관측되고 δ 7.15에서 H-9가 singlet로 관측됨에 따라 H-8이 OCH₃로 치환된 ferulic acid가 tyramine과 아마이드 결합한 것으로 추정되었다. 한편 δ 6.50과 δ 7.44에서 H-2와 H-3에서 유래하는 olefine 수소가 관측되고 이들의 J 치가 15.6 Hz로 doublet 형태를 보임에 따라 *trans*형의 입체구조를 가지고 있음을 추정할 수 있었다. 이들의 입체구조를 확인하기 위하여, Fig. 3에 나타낸 것과 같이 화합물 **1**의 경우와 동일한 방법으로 ferulic acid와 tyramine으로부터 화합물을 합성하여 화합물 **2**와 합성 물질의 ¹H-NMR을 비교한 결과 화합물 **2**의 입체구조는 *trans*형임이 증명되었다. 이상의 기기 분석치를 표준품 및 문헌치^{22-26,28-30}의 spectral data와 비교 분석한 결과 *N*-feruloyltyramine과 일치하였으며, 또한 ferulic acid와 tyramine으로부터 합성된 화합물과도 TLC, ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR에서 동일하였으므로 화합물 **2**를 *N*-feruloyltyramine으로 동정하였다.

계속하여 마늘의 주성분으로 알려진 diallyl disulfide, quercetin 및 caffeic acid를 표준품과의 TLC 확인 실험 결과 마늘의 성분으로 존재하고 있음이 확인되었으며, 이들을 분리한 화합물 **1**과 **2**와 함께 저해활성 대조군으로서 ketoconazole 및 후추의 주성분으로 알려진 piperine을 사용하여 CYP3A4 저해 활성 시험을 실시한 결과를 Table III에 나타내었다.

CYP3A4 저해 활성 실험 결과, 마늘로부터 단리한 *N*-p-coumaroyltyramine은 IC₅₀가 13.85 μ M로서 이는 강력한 CYP3A4 효소저해 활성을 가진 ketoconazole의 0.11 μ M보다는 약하나 CYP3A4 효소저해 활성을 가진 후추의 주성분인 piperine의 17.2 μ M 및 마늘의 주성분인 diallyl disulfide, quercetin 및 caffeic acid 보다는 우수한 저해 효과를 나타내었다. 한편 *N*-feruloyltyramine은 quercetin과 유사한 저해 효과를 보임으로서 마늘의 약물대사효소 CYP3A4의 저해 활성은 마늘의 매운 맛의 주성분으로 알려진 allicin나 diallyl disulfide가 아닌 *N*-p-coumaroyl tyramine과 *N*-feruloyltyramine 및 quercetin에 기인한 저해 효과임을 시사하고 있다.

Table III. IC₅₀ of *N*-p-coumaroyltyramine, *N*-feruloyltyramine and main constituents of garlic on CYP3A4 inhibiting activity

Sample	IC ₅₀ (μ M)
<i>N</i> -p-Coumaroyltyramine	13.85
<i>N</i> -Feruloyltyramine	20.82
Diallyl disulfide	>25
Quercetin	19.27
Caffeic acid	>25
Ketoconazole	0.11
Piperine	17.20

결 론

약물의 남용과 오용으로 인한 문제점을 해소하고 효율적인 약물 사용을 위한 연구의 일환으로 향신료인 마늘로부터 약물대사효소 CYP3A4의 저해활성 물질 탐색연구를 수행하였다. 마늘의 MeOH 추출물과 극성별 분획물에 대하여 CYP3A4 저해활성을 실시한 결과 EtOAc 분획물이 가장 강력한 저해 활성을 나타냈으며, 이를 silica gel column chromatography를 실시함과 동시에 CYP3A4 저해 반응을 통하여 활성 성분을 분리한 결과, fraction 5로부터 *N*-p-coumaroyltyramine과 *N*-feruloyltyramine을 분리하였다. 이들을 마늘의 주성분으로 알려진 diallyl disulfide, quercetin 및 caffeic acid와 대조군으로서 ketoconazole과 후추의 주성분인 piperine을 사용하여 CYP3A4 효소 저해 활성 시험을 실시한 결과, *N*-p-coumaroyltyramine은 가장 강력한 CYP3A4 저해활성이 알려진 ketoconazole 보다는 약하나 CYP3A4 저해활성을 가진 후추의 주성분인 piperine 및 diallyl disulfide, quercetin 및 caffeic acid 보다는 강한 저해효과를 나타내었고, *N*-feruloyltyramine은 quercetin과 유사한 저해 활성을 보였다.

사 사

이 논문은 2005년도 상지대학교 교내 연구비 지원으로 수행되었으므로 이에 감사드립니다.

인용문헌

1. 武政三男 (1981) 스파이스百科事典, p. 173-177. 三秀書房, 東京, 日本.
2. Kamanna, V. S. and Chandrasekhara, N. (1983) Biochemical and physiological effects of garlic(*Allium sativum* Linn). *J. Sci. Industr. Res.* **42**: 353-357.
3. Cavallito, C.J., Bailey, J.H. and Buck, J.S. (1976) The antibacterial principle of *Allium sativum* III. Its precursor and essential oil garlic. *J. Am. Chem. Soc.* **67**: 1032-1037.
4. Yu, T.H., Wu, C.M. and Kioy, Y.C. (1989) Volatile compounds from garlic. *J. Agric. Food Chem.* **37**: 725-730.
5. Kato, R., Chiesara, E. and Vassanelli, P. (1964) Further studies on the inhibition and stimulation of microsomal drug metabolizing enzymes of rat liver by various compounds. *Biochem. Pharmacol.* **13**: 69-83.
6. Conney, A.H. (1967) Pharmacological implication of microsomal enzyme induction. *Pharmacol. Rev.* **19**: 317-366.
7. Neter, K.J. (1980) Inhibition of oxidative drug metabolism in microsomes. *Pharm Ther.* **10**: 515-535 .
8. Wrighton, S.A. and Ring, B.J. (1992) Inhibition of human CYP3A4 catalyzed 1'-hydroxy midazolam formation by ketoconazole, bifedipine, erythromycin cimetidine, and nizatidine. *Pharm. Res.* **11**: 921-924.

9. Cantoni, L., Valaperta, R., Ponsoda, X., Castell, J.V., Barelli, D., Rizzardini, M., Mangolini, A., Hauri, L. and Villa, P. (2003) Induction of hepatic heme oxygenase-1 by diclofenac in rodents: role of oxidative stress and cytochrome P-450 activity. *J. Hepatol.* **38**: 776-783 .
10. Nelson, D.R., Koymans, L., Kamataki, T., Stegeman, J.J., Feyereisen, R., Waterman, M.R., Gotoh, O., Coon, M.J., Estabrook, R.W., Gunsalus, I.C. and Nebert, D.W. (1996) P450 superfamily : update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* **6**: 1-42.
11. Guengerich, F.P. (1997) Comparisons of catalytic selectivity of cytochrome P450 subfamily enzymes from different species. *Chemico-Biological Interactions* **106**: 161-182.
12. Shimada, T., Tamazaki, H., Mimura, M., Inui, Y. and Guengerich, F.P. (1994) Interindividual variations in human liver cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals : studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **270**: 414-423.
13. Williams, M.L., Lennard, M.S., Martin, I.J. and Tucker, G.T. (1994) Interindividual variation in the isomerization of 4-hydroxytamoxifen by human liver microsomes : involvement of cytochrome P450. *Carcinogenesis* **15**: 2733-2738.
14. Moltke, L.L., Greenblatt, D.J., Cotreau-Bibbo, M.M., Hartz, J.S. and Shader, R.I. (1994) Inhibitors of alprazolam metabolism in effect of serotonin-reuptake-inhibitor antidepressants, ketoconazole and quinidine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **38**: 23-31.
15. Granberg, A.L., Brunstrom, B. and Brandt, I. (2000) Cytochrome P450-dependent binding of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene(DMBA) and benzo[a] pyrene (B[a]P) in murine heart, lung, and liver endothelial cells. *Arch. Toxicol.* **74**: 593-601.
16. Rushmore, T.H. and Kong, A.N. (2002) Pharmacogenomics, regulation and signaling pathways of phase and drug metabolizing enzyme. *Curr. Drug Metab.* **3**: 481-490.
17. Yee, G.C., Stanley, D.L., Pessa, L.J., Dalla, C.T., Belz, S.E., Ruiz, J. and Lowenthal, D.T. (1995) Effect of grapefruit juice on blood cyclosporin concentration. *Lancet.* **345**: 955-956.
18. Henderson, M.C., Miranda, C.L., Stevens, J.F., Deinzer, M.L. and Buhler, D.R. (2000) *In vitro* inhibition of human P450 enzymes by prenylated flavonoids from hops. *Humulus lupulus. Xenobiotica.* **30**: 235-251.
19. Tsunoda, S.M., Harris, R.Z., Christians, U., Velez, R.L., Freeman, R.B., Benet, L.Z. and Warshaw, A. (2001) Red wine decreases cyclosporine bioavailability. *Clin. Pharmacol. Ther.* **70**: 462-467.
20. Dresser, G.K., Wacher, V., Wong, S., Wong, H.T. and Bailey, D.G. (2002) Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity *in vitro* and *in vivo*. *Clin. Pharmacol. Ther.* **72**: 247-255.
21. Cha, B.C. (2003) Inhibitory effect of a drug metabolizing enzyme CYP3A4 on spices. *Kor. J. Pharmacogn.* **34**: 86-90.
22. Chen, C.Y., Chang, F.R., Yen, H.F. and Wu, Y.C. (1998) Amides from stems of *Ammona cherimola*. *Phytochemistry* **49**: 1443-1447.
23. Park, J.B. and Schoene, N. (2000) Synthesis and characterization of *N*-p-coumaroyltyramine as a potent phytochemical which arrests human transformed cells via inhibiting protein tyrosine kinases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **292**: 1104-1110.
24. Fukuda, N., Yonemitsu, M. and Kimura, T. (1983) Studies on the constituents of the stems of *Tinospora tuberculata* Beumee. I. *N-trans*- and *N-cis*-feruloyl tyramine and a new phenolic glucoside tinotuberide. *Chem. Pharm. Bull.* **31**: 156-161.
25. Gregory P., Patrice, A.M., Jennifer, G., Norman, G.L. and Clarence, A.R. (1998) Accumulation of feruloyltyramine and p-coumaroyltyramine in tomato leaves in response to wounding. *Phytochemistry* **47**: 659-664.
26. Yamamoto, I., Matsunaga, T., Kobayashi, H., Watanabe, K. and Yoshimura, H. (1991) Analysis and pharmacotoxicity of feruloyl tyramine as a new constituent and p-coumaroyltyramine in *Cannabis sativa* L. *Pharmacol. Biochem. Behavior* **40**: 465-469.
27. Jalifah, L., Thomas, G.H. and Peter, G.W. (1999) Lignans and coumarins metabolites from *Melicope hayesii*. *Phytochemistry* **51**: 107-110.
28. Yoo, I.D., Lee, I.K., Yoo, I.J., Choung, D.H., Han, K.H. and Yun, B.S. (1997) Studies on the constituents of *Hibiscus syriacus* (I). *Kor. J. Pharmacogn.* **28**: 112-116.
29. Sarker, S.D., Bartholomew, B. and Nash, R.J. (2000) Alkaloids from *Balanites aegyptiaca*. *Fitoterapia* **71**: 328-330.
30. King, R.R. and Calhoun, L.A. (2005) Characterization of cross-linked hydroxy cinnamic acid amides isolated from potato common scab lesions. *Phytochemistry* **66**: 2468-2473.

(2006년 4월 28일 접수)